

Αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη σε γυναικολογικές επεμβάσεις

Ε. Ζιώγος¹, Ο. Κούκουρα¹, Υ. Φραγκούλη², Ι. Ματαλλιωτάκης¹

¹Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Πανεπιστήμιο Κρήτης.

²Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Πανεπιστημίου Αθηνών

Αλληλογραφία: Ελευθέριος Ζιώγος, Μαντινείας 30, Περιστέρι 12136,
Τηλ/ Fax : 2105781995/6977272675, E-mail: matac@med.uoc.gr

Περίληψη

Σκοπός της αντιμικροβιακής προφύλαξης στις γυναικολογικές επεμβάσεις, είναι η πρόληψη της μετεγχειρητικής λοίμωξης του εγχειρητικού πεδίου και η μείωση της μετεγχειρητικής λοιμογόνου νοσηρότητας και θνησιμότητας και ως εκ τούτου η μείωση της διάρκειας και του κόστους νοσηλείας. Η προφύλαξη με ευρέως φάσματος αντιβιοτικά έχει μειώσει αλλά δεν έχει εκριζώσει τις σοβαρές μετεγχειρητικές λοιμώξεις. Για τις περισσότερες επεμβάσεις μια δόση αντιβιοτικού είναι εξίσου αποτελεσματική όπως οι πολλαπλές δόσεις. Στις γυναικολογικές επεμβάσεις με το μεγαλύτερο κίνδυνο για εκδήλωση μετεγχειρητικής λοίμωξης περιλαμβάνονται η κολπική, η κοιλιακή και ριζική υστερεκτομή. Η Αμερικάνικη Εταιρία Μαιευτικής και Γυναικολογίας προτείνει πρωτόκολλο μίας δόσης χημειοπροφύλαξης χρησιμοποιώντας μια ποικιλία παραγόντων (πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, και κλινδαμυκίνη). Εντούτοις παραμένει αμφιλεγόμενη η ευρύτερη χρήση της χημειοπροφύλαξης.

Λέξεις κλειδιά: αντιμικροβιακή προφύλαξη

Εισαγωγή

Οι λοιμώξεις του εγχειρητικού πεδίου (SSI) είναι η 2η πιο κοινή αιτία των νοσοκομειακών λοιμώξεων (Burke, 2003; NNIS, 1996). Πάνω από 2-5% των ασθενών με καθαρές εξωκοιλιακές επεμβάσεις και πάνω από 20% των ενδοκοιλιακών επεμβάσεων θα αναπτύξουν μία SSI (Auerbach, 2001). Στις Η.Π.Α. υπολογίζεται ότι συμβαίνουν περίπου 500.000 SSI ετησίως (Wong, 1999).

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν SSI είναι πάνω από

60% και νοσηλεύονται για κάποιο χρονικό διάστημα σε μονάδα εντατικής φροντίδας, 5 φορές πιο συχνά ξαναεισάγονται στο νοσοκομείο και 2 φορές πιο συχνά καταλήγουν σε σχέση με ασθενείς χωρίς SSI (Kirkland et al., 1999). Το κόστος νοσηλείας είναι σημαντικά αυξημένο για ασθενείς που αναπτύσσουν SSI (Burke, 2003; Kirkland et al., 1999; Martone et al., 1992; Hollenbeak et al., 2002; Perencevich et al., 2003).

Διάφορες κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη στη χειρουργική έχουν δημοσιευθεί (Dale et al., 2004; Dellinger et al., 1994; ASHP, 1999; Mangram et al., 1999; Gilbert et al., 2003).

Ο όρος χημειοπροφύλαξη υπονοεί την προληπτική χορήγηση αντιμικροβιακών χημειοθεραπευτικών με στόχο την παρεμπόδιση της εγκαταστάσεως μικροοργανισμών στους διάφορους ιστούς που θα έχει ως επακόλουθο τη λοίμωξη. Η πρόληψη της χειρουργικής λοίμωξης ουσιαστικά αφορά την πρόληψη εμφανίσεως λοίμωξης του εγχειρητικού πεδίου, η οποία παρατηρείται μέχρι και 30 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση ή μέσα στον 1ο χρόνο από την τοποθέτηση του εμφυτεύματος. Η αντιμικροβιακή προφύλαξη του εγχειρητικού πεδίου από τη λοίμωξη αφορά τη χορήγηση μιας μόνον δόσης ενός αντιβιοτικού, η οποία αρχίζει προεγχειρητικά ή με την είσοδο στην αναισθησία. Μία ακόμη δόση χορηγείται μέσα στο χειρουργείο, σε περιπτώσεις σημαντικής αιμορραγίας ή παρατάσεως της χειρουργικής επεμβάσεως πέρα των 2 ωρών, ενώ συζητείται η χορήγηση μιας ακόμη δόσης μέσα στο ίδιο 24ωρο όταν τοποθετούνται εμφυτεύματα. Η αντιμικροβιακή προφύλαξη δεν αποσκοπεί στην αποστείρωση των ιστών, αλλά στη μείωση του μικροβιακού φορτίου που επιμολύνει τους ιστούς κατά τη χειρουργική επέμβαση, σε τέτοιο επίπεδο ώστε η φυσιολογική άμυνα να επαρκεί για την εξουδετέρωσή τους.

Τα αντιβιοτικά που χορηγούνται για προφύλαξη πρέπει να καλύπτουν αυστηρώς μόνο την περιεγχειρητική περίοδο.

Υπολογίζεται ότι το 1/3 της καταναλώσεως αντιβιοτικών χορηγείται προληπτικώς και τις περισσότερες φορές άσκοπα. Οι περιπτώσεις που απαιτούν χημειοπροφύλαξη είναι συγκεκριμένες και τα θεραπευτικά σχήματα καθορισμένα είναι βραχεία καθώς περιορίζονται στην ώρα της επεμβάσεως, με την είσοδο στην αναισθησία. Η άσκοπη και παρατεταμένη προληπτική χορήγηση αντιβιοτικών προάγει τη μικροβιακή αντοχή και τις επιλοιώξεις με ανθεκτικά παθογόνα.

Λοιμώξεις εγχειρητικού πεδίου (SSI) (Surgical site infection)

α) Ανάλογα με τη θέση της λοίμωξης και τη συμμετοχή υποκειμένων ιστών διακρίνονται:

1) Επιπολής λοίμωξη: αφορά το δέρμα και τον υποδόριο ιστό της χειρουργικής τομής και εμφανίζεται εντός 30 ημερών από την επέμβαση.

2) Εν τω βάθει λοίμωξη της χειρουργικής τομής: αφορά την περιτονία και τους μύες και εμφανίζεται εντός 30 ημερών από την επέμβαση, ενώ αν υπάρχει πρόθεση, η λοίμωξη μπορεί να εμφανιστεί καθυστερημένα μέχρι ένα έτος αργότερα.

Λοίμωξη οργάνων ή ανατομικών χώρων: αφορά οποιοδήποτε όργανο ή ανατομικό χώρο, εκτός της χειρουργικής τομής, τα οποία έχουν υποστεί χειρισμούς. Η λοίμωξη εμφανίζεται εντός 30 ημερών, ενώ η παρουσία πρόθεσης επιβραδύνει τη λοίμωξη που εμφανίζεται αργότερα μέχρι και ένα έτος.

β) Οι χειρουργικές επεμβάσεις ανάλογο με το βαθμό επιμολύνσεώς τους (Dale et al., 2004) διαιρούνται σε:

1) Καθαρές (clean): είναι οι επεμβάσεις στις οποίες δε διανοίγεται ο γαστρεντερικός σωλήνας και το βρογχικό δένδρο π.χ. μαστεκτομή, θυρεοειδεκτομή, απλή βουβωνοκήλη.

2) Δυνητικά μολυσμένες (clean-contaminated): είναι οι επεμβάσεις στις οποίες ανοίγεται «εν ψυχρώ» ο γαστρεντερικός σωλήνας ή το βρογχικό δένδρο, χωρίς να προκληθεί σημαντική διασπορά μικροοργανισμών (π.χ. χολοκυστεκτομή, γασρεκτομή, κολεκτομή, σκωλικοειδεκτομή, υστερεκτομή, καισαρική εν θερμώ).

3) Μολυσμένες (contaminated): είναι οι χειρουργικές επεμβάσεις κατά τις οποίες διαπιστώνεται οξεία φλεγμονή χωρίς συλλογή πύου ή οι επεμβάσεις κοίλων σπλάχνων κατά τις οποίες συμβαίνει σημαντική διασπορά μικροβίων από τη φυσιολογική χλωρίδα στους ιστούς. Περιλαμβάνονται και τα πρόσφατα τραύματα (< 4 ώρες)

Ρυπαρές (dirty): είναι οι χειρουργικές επεμβάσεις στις οποίες διαπιστώνεται η ύπαρξη πύου ή ανευρίσκεται διάτρηση κοίλου σπλάγχνου. Περιλαμβάνονται και τα παραμελημένα τραύματα (> 4 ώρες).

Γυναικολογική & Μαιευτική Χειρουργική

Η αντιμικροβιακή προφύλαξη σε μαιευτικές και γυναικολογικές επεμβάσεις έχει μελετηθεί συστηματικά σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καισαρική τομή, υστερεκτομία και χειρουργική διακοπή (έκτρωση) της κύησης. Οι πιο κοινές λοιμώξεις του εγχειρητικού πεδίου (SSI) σε αυτές τις επεμβάσεις προκαλούνται από μικροοργανισμούς που προέρχονται από τον κατώτερο γεννητικό σωλήνα όπως η *E. coli* και άλλα gram αρνητικά βακτηρίδια, ο *Streptococcus* spp., ο *S. aureus*, και οι κοαγουλάση-αρνητικοί *Staphylococci*, ο *Enterococcus fecalis*, η *Gardnerella vaginalis* και τα αναερόβια όπως το *Bacteroides* spp., και ο

Peptostreptococcus spp.(Cuashino et al., 2005; Smaill and Hofmeyr, 2005).

Αντιμικροβιακή προφύλαξη στις γυναικολογικές επεμβάσεις

Φαρμακολογία και φάσμα δράσης των χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών στην προφύλαξη

Οι Κεφαλοσπορίνες έχουν καθιερωθεί ως τα φάρμακα εκλογής για τη μεγάλη πλειονότητα των επεμβατικών χειρισμών εξαιτίας του ευρέος φάσματος της αντιμικροβιακής δράσης τους και της χαμηλής συχνότητας αλλεργικών αντιδράσεων. Η Κεφαζολίνη (1g) είναι ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος παράγοντας εξαιτίας του μακρού χρόνου ημίσειας ζωής (1,8 ώρες) και του χαμηλού κόστους. Είναι η πιο συχνή επιλογή για τις καθαρές επεμβάσεις, ενώ οι περισσότερες μελέτες αποδεικνύουν ότι είναι ισοδύναμη με τις Κεφαλοσπορίνες που έχουν βελτιωμένη *in vitro* δραστηριότητα έναντι των αναερόβιων βακτηρίων σε δυνητικά μολυσμένες επεμβάσεις όπως η υστερεκτομία. Ο πίνακας 1 παρουσιάζει τα αντιβιοτικά σχήματα προφύλαξης σε κάθε επέμβαση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες της αντιμικροβιακής προφύλαξης

1.Αντιδράσεις στα φάρμακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τις αλλεργικές αντιδράσεις που ποικίλλουν σε βαρύτητα από το δερματικό εξάνθημα μέχρι την αναφυλαξία. Η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα έχει παρατηρηθεί σε ένα ευρύ φάσμα προφυλακτικών παραγόντων που περιλαμβάνουν την Εριθρομυκίνη *per os*, τη Νεομυκίνη, την ενδοφλέβια χορήγηση αμινογλυκοσιδών, τη Μετρονιδαζόλη, την Κεφραδίνη, την Κεφαλοριδίνη και την Κεφοξιτίνη (Black et al., 1986). Λαμβάνοντας υπόψη τη μη συχνή δημοσίευση αναφορών, η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα αποτελεί μια ασυνήθιστη επιπλοκή της προφυλακτικής αγωγής. Τα ποσοστά διάρροιας από τη χρήση αντιβιοτικών στα νοσοκομεία ποικίλλουν από 3,2% έως 29% McFarland, 1993; McFarland et al., 1995). Το 15% των νοσηλευόμενων ασθενών που έλαβαν βλακτάμες παρουσίασαν διάρροια (McFarland et al., 1995) ενώ τα ποσοστά εκείνων που έλαβαν Κλινδαμυκίνη ποικίλλουν από 10% έως 25% Barlett, 1992). Προδιαθεσικοί ιδιοσυστασιακοί παράγοντες και καταστάσεις που επηρεάζουν τη συχνότητα και βαρύτητα της πάθησης αποτελούν η

Πίνακας 1: Αντιμικροβιακά χημειοπροφυλακτικά σχήματα σε διάφορες επεμβάσεις

ΕΠΕΜΒΑΣΗ	ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟ	ΔΟΣΗ
Κολπική/κοιλιακή υστερεκτομία*	Cefazolin Cefoxitine Cefotetan Metronidazole	1ή 2g μια δόση IV 2g μια δόση IV 1ή 2g μια δόση IV 500mg μια δόση IV
Λαπαροσκόπηση	Καμία προφύλαξη	
Λαπαροτομία	Καμία προφύλαξη	
Υστεροσκόπηση	Καμία προφύλαξη	
Υστεροσαλπιγγιογραφία	Doxycycline+	100mg δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες <i>per os</i>
Τοποθέτηση ενδομήτριας συσκευής (IUD)	Καμία προφύλαξη	
Βιοψία ενδομητρίου	Καμία προφύλαξη	
Διακοπή κύησης/ διαστολή και απόξεση	Doxycycline Metronidazole	100mg <i>per os</i> μία ώρα πριν την επέμβαση και 200mg <i>per os</i> μετά την επέμβαση
Ουροδυναμικός έλεγχος	Καμία προφύλαξη	

* Η κατάλληλη χρονική στιγμή χορήγησης της χημειοπροφύλαξης είναι κατά την εισαγωγή στην αναισθησία.

+ Εάν η υστεροσαλπιγγιογραφία αναδείξει διευρυσμένες σάλπιγγες. Δεν ενδείκνυται προφύλαξη για την κανονική μελέτη.

ACOG Practice Bulletin, Number 74, JULY 2006

προχωρημένη ηλικία, το πρόσφατο χειρουργείο, η κατακεκλιμμένη θέση και η πρόσφατη χορήγηση φαρμάκων που επηρεάζουν την κινητικότητα του εντέρου (Thielman and Wilson, 2005).

Η αναφυλαξία, η πιο άμεση και απειλητική για τη ζωή εκδήλωση της προφύλαξης, είναι σπάνια. Οι αναφερόμενες αντιδράσεις αναφυλαξίας στην Πενικιλίνη συμβαίνουν στο 0,2% των ασθενών, με θνησιμότητα της τάξης του 0,0001% (Kucers, 1997). Κάποια φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην προφύλαξη μπορεί να προκαλέσουν μείζονες παρενέργειες χωρίς να αλληλεπιδρούν με τα αναισθησιολογικά φάρμακα. Ένα προσεκτικό ιστορικό για αλλεργίες πρέπει να λαμβάνεται από την ασθενή πριν τη χορήγηση του φαρμάκου. Οι αλλεργικές αντιδράσεις και η αναφυλαξία είναι γνωστές για τις Πενικιλίνες π.χ Κλοξακιλλίνη, Αμοξικιλίνη/Κλαβουλανικό οξύ ή Αμπικιλίνη/ Σουλπακτάμη. Εξαιτίας της χαμηλότερης εμφάνισης αλλεργιών οι Κεφαλοσπορίνες προτιμώνται από τις Πενικιλίνες. Οι διασταυρούμενες αντιδράσεις των Κεφαλοσπορινών σε άτομα με αλλεργία στην Πενικιλίνη είναι χαμηλότερες από 10% (Kucers, 1997). Αν αναφέρεται υπερευαισθησία άμεσου τύπου στις β-λακτάμες, εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί η Κλινδαμυκίνη.

Η Βανκομυκίνη αποτελεί άλλη εναλλακτική λύση, εντούτοις η γρήγορη έγχυση του αντιβιοτικού προκαλεί flushing άνω κορμού, άλγος και μυϊκό σπασμό. Τα φάρμακα πρέπει να εγχύονται σε χρονική περίοδο άνω των 60 λεπτών. Άλλη παρενέργεια είναι η σοβαρή υπόταση που συνδέεται με τη χορήγηση Βανκομυκίνης (Kucers, 1997). Αν και ο δυνητικός κίνδυνος της αντιστρεπτής αυτής επιπλοκής συνδέθηκε με τη γρήγορη έγχυση του αντιβιοτικού, άλλες μελέτες υποστηρίζουν σημαντική υπόταση παρά την προσπάθεια διατήρησης αργής έγχυσης της Βανκομυκίνης σε αρουραίους (Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, 1995).

2. Ανάπτυξη ανοχής

Η χρήση αντιβιοτικών και ιδιαίτερα η προφυλακτική χρήση παίζει καθοριστικό ρόλο στην επιλογή των αντιβιοτικών για τα ανθεκτικά βακτήρια όταν γίνονται η κυρίαρχη αποικιούμενη χλωρίδα σαν τα νοσοκομειακά παθογόνα των νοσηλεύμενων ασθενών (Roberts and Douglas, 1978). Τουλάχιστον δύο μηχανισμοί εμπλέκονται στη διαδικασία. Πρώτον, η ανθεκτική στα αντιβιοτικά χλωρίδα μπορεί να είναι ενδημική στο νοσοκομείο και μεταφέρεται στην ασθενή κατά τη διάρκεια παραμονής της (Archer and Armstrong, 1983). Δεύτερον, ένας

ελάχιστος πληθυσμός ανθεκτικών βακτηρίων στα αντιβιοτικά που είναι μέρος της ενδογενούς χλωρίδας της ασθενούς κατά τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο μπορεί να εμφανισθεί υπό την πίεση επιλογής της διεγχειρητικής προφύλαξης και να μετατραπεί στην κυρίαρχη χλωρίδα. (Kernolde and Kaiser, 2000). Η αυξημένη παρουσία του MRSI και του MRCNS εμπλέκεται στην ανάγκη για προφυλακτική χημειοπροφύλαξη στη χειρουργική.

Αν και οι Methicillin και Gentamicin- ανθεκτικοί κοαγουλάση αρνητικοί Σταφυλόκοκκοι μπορούν να ανιχνευθούν σε υψηλές συγκεντρώσεις στο δέρμα των χειρουργημένων ασθενών μετά από 5 ημέρες έκθεσης στην περιεγχειρητική χορήγηση των Κεφαλοσπορινών, δεν είναι ξεκάθαρο ποια βακτήρια είναι ικανά να κυριαρχήσουν στην αποικιούμενη χλωρίδα και να επιμολύνουν το χειρουργικό πεδίο. Πρόσφατα δεδομένα αναφέρουν ανθεκτικά βακτήρια και σε άλλα αντιβιοτικά που έχουν γίνει σοβαρά νοσοκομειακά παθογόνα, όπως τα είδη *E. faecium* ανθεκτικό στη Βανκομυκίνη, Αμπικιλίνη και /ή Γενταμικίνη, *S. aureus* ανθεκτικός στις β-λακτάμες και τις Κινολόνες, *E. coli* και *Klebsiella* ανθεκτικά στην Κεφοταξίμη και Κεφαζιδίμη (Uttley et al., 1988; Tenauer, 1999). Η γενετική εξαλλαγή του πλασμιδιακού DNA μεταξύ των Εντερόκοκκων και *S. aureus* έχει αποδειχθεί (Schaberg et al., 1982) και η πιθανότητα μεταγραφής της ανοχής στη Βανκομυκίνη του *S. aureus* έχει τις γνωστές συνέπειες.

Η τρίτης γενεάς Κεφαλοσπορίνες όπως η Κεφοταξίμη και η Κεφτριαξόνη, η Κεφαζιδίμη και η Κεφτιζοξίμη δεν πλεονεκτούν περισσότερο από τις κεφαλοσπορίνες πρώτης γενεάς στη χειρουργική προφύλαξη διότι έχουν μικρότερη αποτελεσματικότητα ενάντια στους σταφυλόκοκκους. Η Κεφτριαξόνη διατηρεί αντιμικροβιακές συγκεντρώσεις στον οργανισμό για περίπου 24 ώρες, με μια μόνο ημερήσια δόση. Έτσι παραμένει σε υψηλές συγκεντρώσεις στις εστίες λοίμωξης για όλο το 24ωρο, αυξάνοντας έτσι *in vivo* την αντιμικροβιακή της δράση. Οι τρίτης γενεάς Κεφαλοσπορίνες είναι πιο ακριβές από της πρώτης γενεάς. Οι ίδιες προϋποθέσεις ισχύουν για τις Πενικιλίνες, τις Φλουοροκινολόνες και τις Καρμπαπενέμες. Τα γλυκοπεπτιδία πρέπει να αποφεύγονται ως θεραπευτικοί παράγοντες (Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, 1995).

Επιλογή αντιβιοτικού

Όταν επιλέγεται ένας προφυλακτικός παράγοντας, ο κλινικός γιατρός πρέπει να λάβει υπόψη τις ακό-

λουθες παραμέτρους: 1) να είναι χαμηλής τοξικότητας, 2) να έχει εδραιωμένη ασφαλή αναφορά στις ασθενείς, 3) να μη χρησιμοποιείται ως ρουτίνα στη θεραπεία των σοβαρών λοιμώξεων, 4) να έχει ως πεδίο δράσης τους περισσότερο πιθανούς μικροοργανισμούς που προκαλούν τη λοίμωξη, 5) να εξασφαλίζει ασφαλή και ικανή συγκέντρωση στους σχετικούς ιστούς στη διάρκεια του χειρισμού, 6) να χορηγείται για σύντομο διάστημα και 7) να χορηγείται κατά τέτοιο τρόπο ώστε να παρεμποδίζει την εγκατάσταση μικροοργανισμών στους διάφορους ιστούς που θα έχει ως επακόλουθο τη λοίμωξη (Duff and Park, 1980).

Υστερεκτομία- κολπική, κοιλιακή ή λαπαροσκοπικά υποβοηθούμενη

Περισσότερες από 30 προοπτικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και 2 μετα-αναλύσεις, υποστηρίζουν τη χρήση της αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης στη σημαντική μείωση της μετεγχειρητικής λοιμώδους νοσηρότητας, μειώνοντας τη διάρκεια νοσηλείας στις γυναίκες που υποβάλλονται σε κοιλιακή υστερεκτομία (Duff and Park, 1980; Tanos and Rojansky, 1994; Mittendorf et al., 1993). Οι περισσότερες μελέτες δε δείχνουν αξιοσημείωτη ανωτερότητα ορισμένων παραγόντων έναντι άλλων. Μία μόνο μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες με κοιλιακή υστερεκτομία έδειξε ότι, όταν συγκρίθηκε η Κεφοτετάνη με την Κεφαζολίνη, η χημειοπροφύλαξη με την Κεφαζολίνη συνδυαζόταν με σημαντική μείωση του κινδύνου για SSI και μετεγχειρητικό πυελικό απόστημα (Hemsell, 1991). Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε κολπική ή κοιλιακή υστερεκτομία χρήζουν αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης (Dale et al., 2004; ACOG Committee on Practice Bulletins, 2001).

Η υστερεκτομία μπορεί να ακολουθηθεί από λοιμώξεις του εγχειρητικού πεδίου (SSI) από πυελική ή κολπική κυτταρίτιδα, από απόστημα, ή από σηψαιμία (Hemsell, 1991; Guaschino et al. 2002). Η πιθανότητα των λοιμώξεων του εγχειρητικού πεδίου είναι γενικά υψηλότερη μετά από κολπική υστερεκτομία (με ποσοστά από 14-57% χωρίς αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη) συγκριτικά με την κοιλιακή υστερεκτομία (περίπου 15-24%) και είναι ακόμα υψηλότερη μετά από ριζική υστερεκτομία (17-87%). Η παρουσία της βακτηριακής κολπίτιδας προεγχειρητικά αυξάνει την πιθανότητα μετεγχειρητικής λοίμωξης (Larsson and Carlsson, 2002). Σε πολλές placebo- ελεγχόμενες δοκιμές, η πλειοψηφία των οποίων διαδραματίζεται πάνω από 15 χρόνια, έδειξε ότι η αντιμικροβιακή προφύλαξη μειώ-

νει το ποσοστό των SSI μετά από κολπική υστερεκτομία περίπου στο 2-10% (ACOG Committee on Practice Bulletins, 2001; Hemsell, 1991). Παρόμοια μετα-ανάλυση 25 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών περιλαμβάνοντας ένα σύνολο 3.604 γυναικών βρήκε ότι η προφύλαξη μείωσε τη συχνότητα λοιμώξεων μετά από κοιλιακή ολική υστερεκτομία από 21% στο 9% ($p < 0,01$; NNT8) (Mittendorf et al., 1993). Πιο πρόσφατα, χαμηλότερα ποσοστά λοιμώξεων του εγχειρητικού πεδίου μετά από κοιλιακή υστερεκτομία βρέθηκαν σε νοσοκομεία της Μ. Βρετανίας και πρόσφεραν δεδομένα στην Εθνική Υπηρεσία Νοσοκομειακών Λοιμώξεων για την περίοδο 1997-2001 (2,4% από 7.127 επεμβάσεις) (Nosocomial Infection National Surveillance Service, 1997-2001). Η αντιμικροβιακή προφύλαξη πριν την υστερεκτομία ακολούθησε κοινές κατευθυντήριες γραμμές σε πολλά νοσοκομεία αυτή την περίοδο, δεν υπάρχουν όμως δημοσιεύσεις για τη χρήση.

Η αντιμικροβιακή προφύλαξη πρέπει να χορηγείται σε μία δόση ενδοφλέβια κατά το χρόνο εισαγωγής στην αναισθησία, σε όλες τις γυναίκες που υποβάλλονται σε υστερεκτομία (Dale and Peter, 2004; Guaschino et al., 2002). Αντιμικροβιακή προφύλαξη επίσης χορηγείται σε γυναίκες που υποβάλλονται σε ριζική υστερεκτομία με πυελικό λεμφαδενικό καθαρισμό για γυναικολογικό καρκίνο, μη ελεγχόμενες μελέτες προτείνουν ότι μία μόνο δόση προεγχειρητικά μπορεί να μειώσει το ποσοστό των SSI μετά από ριζική χειρουργική κάτω από 10%, συγκρινόμενο με το 50% που προκύπτει από έλεγχο των ιστορικών (Connio et al., 2003).

Προφύλαξη με Κεφαλοσπορίνη 1ης ή 2ης γενεάς και Μετρονιδαζόλη, ή Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ μπορεί να καλύψει αερόβιους και αναερόβιους μικροοργανισμούς που μπορούν να προκαλέσουν SSI μετά από υστερεκτομία. (Smaill and Hofmeyr, 2005; Hopkins and Smaill, 2003). Στις ασθενείς με αλλεργία στις β-λακτάμες, η Γενταμικίνη και η Μετρονιδαζόλη ή η Κλινδαμυκίνη είναι κατάλληλες λύσεις. Η τελική επιλογή θα εξαρτηθεί από την ύπαρξη αντοχής στα αντιβιοτικά. Για κοιλιακή ή κολπική υστερεκτομία, η Κεφοτετάνη προτιμάται αλλά εναλλακτική λύση αποτελεί η Κεφαζολίνη και η Κεφοξιτίνη (Dale and Peter, 2004; Dellinger et al., 1994; ASHP, 1999; Gilbert et al., 2003). Μονοθεραπεία με Μετρονιδαζόλη προτείνεται από την Αμερικανική Εταιρεία Μαιευτικής και Γυναικολογίας σαν εναλλακτική λύση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε υστερεκτομία, αν και μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματική σε μία δόση για προφύ-

λαξη. Σε ασθενείς με αλλεργία στις β- λακτάμες προτείνεται η χρήση ενός από τα ακόλουθα σχήματα: Κλινδαμυκίνη σε συνδυασμό με την Γενταμικίνη ή Σιπροφλοξασίνη, ή μονοθεραπεία με Κλινδαμυκίνη. Μία δόση 750mg Λεβοφλοξασίνη μπορεί να αντικαταστήσει τη Σιπροφλοξασίνη (Dale and Peter, 2004).

Σε μία τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη έγινε σύγκριση της αποτελεσματικότητας δύο διαφορετικών κεφαλοσπορινών σε μαιευτικές και γυναικολογικές επεμβάσεις. Μία δόση Κεφοταξίμης (2gr ΕΦ πριν το χειρουργείο) συγκρίθηκε με 2 δόσεις Κεφαζολίνης (2gr ΕΦ πριν το χειρουργείο και μία δόση μετά από 8 ώρες). 612 ασθενείς εισήλθαν στη μελέτη, εκ των οποίων 276 ασθενείς έλαβαν Κεφαζολίνη (ομάδα Α) και 276 έλαβαν Κεφοταξίμη (ομάδα Β). Η μέση διάρκεια του χειρουργείου ήταν 89 και 85 λεπτά στις δυο ομάδες αντίστοιχα. 9,1% των ασθενών της ομάδος Α και 7,2% των ασθενών της ομάδος Β ανέπτυξαν λοιμώξεις του χειρουργικού πεδίου (SSI). Τα ποσοστά των ασθενών με άλλες λοιμώξεις εκτός SSI ήταν παρόμοια 13% και 11,2% για τις ομάδες της Κεφοταξίμης και της Κεφαζολίνης αντίστοιχα. Η παραπάνω μελέτη αποδεικνύει ότι μία δόση 2gr ΕΦ Κεφοταξίμης και 2 δόσεις των 2gr ΕΦ Κεφαζολίνης έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα. (Hopkins and Smaill, 2003).

Λαπαροσκόπηση και λαπαροτομία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στην πρόταση αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης σε καθαρές κοιλιακές επεμβάσεις που δεν εμπλέκονται με επεμβάσεις του κόλπου και του εντέρου. Μία placebo τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη δεν έδειξε όφελος από τη χρήση χημειοπροφύλαξης με κεφαλοσπορίνες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκόπηση (Kocak et al., 2005). Η αντιμικροβιακή προφύλαξη δεν προτείνεται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαγνωστική λαπαροσκόπηση.

Υστεροσαλπιγγογραφία, υπερηχο-υστερογραφία και υστεροσκόπηση

Η υστεροσαλπιγγογραφία (HSG) είναι μια κοινή επέμβαση που εκτελείται στα πλαίσια της διερεύνησης του υπογόνιμου ζευγαριού για την εκτίμηση της συμμετοχής του σαλπιγγικού παράγοντα. Η μετα-υστεροσαλπιγγογραφική φλεγμονώδης νόσος της πυέλου (Post-HSG PID) είναι μια μη συνήθης (1,4-3,4%) αλλά δυνητικά σοβαρή επιπλοκή σε αυτό τον πληθυσμό των ασθενών (Pittaway et al., 1983; Moller et al., 1984). Ασθενείς με διατεταμένες σάλ-

πιγγες τη στιγμή της HSG έχουν υψηλότερη συχνότητα, περίπου 11% για εμφάνιση μετα- υστεροσαλπιγγογραφικής φλεγμονώδους νόσου της πυέλου (Pittaway et al., 1983). Η πιθανότητα λοίμωξης του κατώτερου γεννητικού συστήματος με Χλαμύδια πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν την εφαρμογή της μεθόδου (Moller et al., 1984). Σε μία ανασκόπηση, οι ερευνητές δεν παρατήρησαν περιστατικά με φλεγμονώδη νόσο της πυέλου μετά την HSG σε ασθενείς με μη διατεταμένες σάλπιγγες (0/398). Σε 56 ασθενείς με διατεταμένες σάλπιγγες, η doxycycline ήταν αποτελεσματική στην πρόληψη των λοιμώξεων. Στις 51 από τις 56 ασθενείς μετά την ανακάλυψη των διατεταμένων σαλπίγγων κατά την υστεροσαλπιγγογραφία, χορηγήθηκε αντιμικροβιακή αγωγή. Οι υπόλοιπες 5 ασθενείς έλαβαν doxycycline πριν την HSG (Pittaway et al., 1983).

Στις ασθενείς με χωρίς ιστορικό πυελικής φλεγμονής, η HSG μπορεί να εφαρμοσθεί χωρίς αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη. Εάν η υστεροσαλπιγγογραφία καταδείξει διατεταμένες σάλπιγγες σε αυτές τις ασθενείς χορηγείται doxycycline 100mg 2 φορές ημερησίως για 5 ημέρες για να μειώσει τη συχνότητα της φλεγμονώδους νόσου της πυέλου (PID) μετά την εκτέλεσή της (Speroff and Fritz, 2005). Στις ασθενείς με ιστορικό πυελικής φλεγμονής, η doxycycline μπορεί να ξεκινήσει πριν τη διαδικασία και συνεχίζεται εάν ανευρεθούν διατεταμένες σάλπιγγες. Μια άλλη άποψη για αυτές τις ασθενείς είναι να ξεκινήσουμε αντιμικροβιακή αγωγή εάν ανακαλύψουμε διατεταμένες σάλπιγγες. Στις ασθενείς με εγκατεστημένη ενεργό φλεγμονώδη νόσο της πυέλου, η υστεροσαλπιγγογραφία δεν πρέπει να εκτελείται.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για την αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε υπερηχο-υστερογραφία, αλλά τα αναφερόμενα ποσοστά λοιμώξεων με τη μέθοδο αυτή είναι αμελητέα (0/300 σε μια σειρά) (Goldstein, 1995). Η υπερηχο-υστερογραφία είναι μια σχετικά νέα μέθοδος, τεχνικά παρόμοια με την υστεροσαλπιγγογραφία. Οι επιπλοκές της είναι παρόμοιες με εκείνες της HSG.

Η αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη πρέπει να βασίζεται στους ιδιοσυστασιακούς παράγοντες κινδύνου των ασθενών για PID, ενώ συνήθως η χρήση αντιμικροβιακής αγωγής δεν ενδείκνυται.

Οι επιπλοκές με λοιμώξεις που ακολουθούν τη χειρουργική υστεροσκόπηση είναι μη συνήθεις και υπολογίζονται στο 0,18-1,5% των περιστατικών (Baggish, 1999). Μια προοπτική μελέτη εκτίμησε τη χορήγηση αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης με

Amoxicilline/clavulanate στην πρόληψη της βακτηριαμίας που συσχετίζεται με την υστεροσκοπική αφαίρεση του ενδομητρίου με laser ή την ενδομητρική καταστροφή (Bhattacharya et al., 1995). Αν και η συχνότητα της βακτηριαμίας ήταν χαμηλότερη στην ομάδα με αντιβίωση σε σχέση με την placebo-ομάδα (2% έναντι 16%) οι περισσότεροι μικροοργανισμοί που απομονώθηκαν ήταν αμφίβουλης κλινικής σημασίας (αναερόβιοι σταφυλόκοκοι) και μπορεί να έχουν προκύψει από επιμόλυνση. Μετεγχειρητικός πυρετός σημειώθηκε σε 2 ασθενείς που έλαβαν αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη. Η απάντηση στην αντιμικροβιακή αγωγή της μετεγχειρητικής λοίμωξης δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των 2 ομάδων, με 11,4% και 9% των ασθενών να χρήζουν αγωγής στην placebo και στην ομάδα που έλαβε αντιβίωση.

Άλλες μετα-αναλύσεις σε σειρές ασθενών με αφαίρεση του ενδομητρίου αναφέρουν παρόμοια χαμηλά ποσοστά λοίμωξης. Σε μία σειρά 568 ασθενών όπου δεν χορηγήθηκε αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη, 1 ασθενής (0,18%) εκδήλωσε ενδομητρίτιδα (Baggish and Sze, 1996). Σε μία δεύτερη σειρά 600 ασθενών αναφέρονται 2 ασθενείς (0,3%) που ανέπτυξαν φλεγμονώδη νόσο της πυέλου μέσης βαρύτητας, εκ των οποίων η μία έλαβε αντιμικροβιακή αγωγή και η άλλη όχι Garry et al., 1995). Εντού-

τοις, σε μία σειρά 200 ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική υστεροσκόπηση χωρίς αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη, οι ερευνητές ανέφεραν 3 περιστατικά με σοβαρή φλεγμονή της πυέλου, αν και οι 3 αυτές ασθενείς είχαν ιστορικό φλεγμονώδους νόσου της πυέλου (PID) (McCausland et al., 1993). Η αντιμικροβιακή αγωγή δεν έχει αξία για το γενικό πληθυσμό των ασθενών που υποβάλλονται σε αυτές τις επεμβατικές μεθόδους, εφόσον είναι χαμηλού κινδύνου.

Τοποθέτηση ενδομήτριας συσκευής αντισύλληψης, βιοψία ενδομητρίου

Η ενδομήτρια συσκευή αντισύλληψης (IUD) είναι μία υψηλής αποτελεσματικότητας μέθοδος αντισύλληψης, αλλά το ενδιαφέρον περιορίστηκε εξαιτίας του κινδύνου πρόκλησης PID. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος λοίμωξης από την τοποθέτηση ενδομήτριας συσκευής συμβαίνει τις πρώτες εβδομάδες ή μήνες μετά την τοποθέτηση αποδεικνύοντας ότι η επιμόλυνση της ενδομήτριας κοιλότητας τη στιγμή της τοποθέτησης είναι ο λοιμωξιόγonos μηχανισμός μάλλον παρά το IUD αυτό καθ'αυτό. 4 τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν μέχρι τώρα πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας τη doxycycline ή την azithromycine ως αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη (Walsh et al., 1998; (Sinei et al., 1990). Η φλεγ-

Πίνακας 4. Προφύλαξη ενδοκαρδίτιδας από χειρουργικούς χειρισμούς.

Προτεινόμενη προφύλαξη ενδοκαρδίτιδας

- γαστρεντερικός σωλήνας*

χειρουργικές επεμβάσεις που αφορούν το βλεννογόνο του εντέρου

- ουροποιογεννητικό σύστημα

κυστεοσκόπηση

διαστολή ουρήθρας

άλλοι χειρισμοί του ουροποιογεννητικού μόνο στην παρουσία λοίμωξης

Δεν προτείνεται προφύλαξη για ενδοκαρδίτιδα

- ουρογεννητικό σύστημα

- κολπική υστερεκτομία+

- σε ιστούς χωρίς λοίμωξη: καθετηριασμός ουρήθρας

διαστολή τραχήλου μήτρας και απόξεση

θεραπευτική έκτρωση

χειρισμοί στειροποίησης

τοποθέτηση ή αφαίρεση IUD

* Η χημειοπροφύλαξη προτείνεται για ασθενείς υψηλού κινδύνου, είναι ιδανική για τις ασθενείς μετρίου κινδύνου.

+ Η χημειοπροφύλαξη είναι ιδανική για τις ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Πηγή: Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. JAMA 1997; 277:1797

Πίνακας 5. Προφυλακτικά σχήματα για την πρόληψη της ενδοκαρδίτιδας σε ευαίσθητες ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρισμούς του ουροποιογεννητικού και του γαστρεντερικού συστήματος.

Κατάσταση	Παράγοντες	Σχήμα*
Ασθενείς υψηλού κινδύνου	Αμπικιλλίνη+Γενταμικίνη	Αμπικιλλίνη 2g IMή IV+Γενταμικίνη 1,5mg/kg(χωρίς να υπερβαίνουμε τα 120mg) μέσα σε 30 λεπτά από την έναρξη του χειρισμού, 6 ώρες αργότερα Αμπικιλλίνη 1gIM ή IV ή Αμοξικιλίνη 1g per-os
Ασθενείς υψηλού κινδύνου με αλλεργία στην Αμπικιλλίνη/ Αμοξικιλίνη	Βανκομυκίνη+Γενταμικίνη	Βανκομυκίνη 1gIV μέσα σε 1-2 ώρες+Γενταμικίνη 1,5mg/kg IV/IM(χωρίς να υπερβαίνουμε τα 120mg) συμπληρώνοντας την έγχυση σε 30 λεπτά από την έναρξη του χειρισμού.
Ασθενείς μετρίου κινδύνου	Αμοξικιλίνη ή Αμπικιλλίνη	Αμοξικιλίνη 2g per os 1 ώρα πριν το χειρισμό ή Αμπικιλλίνη 2g IM/IV σε 30 λεπτά από την έναρξη του χειρισμού
Ασθενείς μετρίου κινδύνου με αλλεργία στην Αμπικιλλίνη/ Αμοξικιλίνη	Βανκομυκίνη	Βανκομυκίνη 1 g μέσα σε 1-2 ώρες συμπληρώνοντας την έγχυση σε 30 λεπτά από την έναρξη του χειρισμού.

* Δεν προτείνεται δεύτερη δόση Βανκομυκίνης ή Γενταμικίνης.

Πηγή: Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. JAMA 1997, 277;1799.

μονώδης νόσος της πυέλου συμβαίνει με ή χωρίς τη χρήση αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης. Μία βιβλιογραφική πηγή δεδομένων έθεσε ως συμπέρασμα ότι η doxycycline ή η azithromycine πριν την τοποθέτηση του IUD προσφέρει μικρό όφελος (Crimes and Schultx, 1999). Όταν συνδυάστηκαν τα αποτελέσματα των 4 μελετών, διαπιστώθηκε μια μείωση των μη καταγραφόμενων επισκέψεων των ασθενών στον ειδικό σε όλες τις δοκιμές. Στις δοκιμές των ΗΠΑ, εντούτοις όλες οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε screening έλεγχο για γονόκοκκο και χλαμύδια ενώ μερικές ασθενείς με θετικά αποτελέσματα αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η αποτελεσματικότητα του κόστους του screening για τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα πριν την τοποθέτηση του IUD παραμένει αβέβαιη εξαιτίας των περιορισμένων δεδομένων. Από τη μόνη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ εξάγεται το συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε screening έλεγχο για σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα πριν την τοποθέτηση IUD, η αντιμικροβιακή προφύλαξη δεν έδειξε όφελος (Walsh et al., 1998).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία όσον αφορά τις επιπλοκές με λοιμώξεις που ακολουθούν τη βιοψία του ενδομητρίου. Η συχνότητά τους είναι αμελητέα. Προτείνεται αυτή η μέθοδος να εκτελείται χωρίς τη χρήση αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης.

Τεχνητή διακοπή και διαστολή και απόξεση

Η λοίμωξη του ανώτερου γεννητικού συστήματος που ακολουθεί τη διακοπή κύησης μπορεί να εξελιχθεί σε χρόνιο πυελικό άλγος, δυσπαρευνία, και υπογονιμότητα (Sawaya et al., 1996). Παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα λοιμώξεων περιλαμβάνουν τη βακτηριακή κολπίτιδα και/ή τη χλαμυδιακή λοίμωξη τη στιγμή της επέμβασης, την ηλικία κατά των 20 ετών, την ατοκία, και το μεγάλο αριθμό των σεξουαλικών συντρόφων (Cuaschino et al., 2002; Sawaya et al., 1996). Σε τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, η συχνότητα των μετεγχειρητικών λοιμώξεων μετά από διακοπή σε γυναίκες όπου χορηγήθηκε placebo θεραπεία ποικίλλουν από 5% έως 23% (εξαρτώμενη από την παρουσία παραγόντων κινδύνου) (Sawaya et al., 1996). Μία μετα-ανάλυση 12 τυχαίοποιημένων placebo ελεγχό-

μενων δοκιμών, περιλαμβάνοντας ένα σύνολο 5.188 γυναικών που υποβλήθηκαν σε διακοπή κύησης πριν τη 16η εβδομάδα, διαπίστωσε ότι η per os αντιμικροβιακή προφύλαξη (με μία Κινολόνη, Ερυθρομυκίνη, Τετρακυκλίνη, Μετρονιδαζόλη, ή Τινιδαζόλη) μείωσε το ποσοστό των λοιμώξεων από ένα μέσο όρο 10,2% σε 6,0% (RR:0,59, 95%, CI: 0,47-0,71, NNT 24) με στατιστικά αξιοσημείωτο όφελος για τις ασθενείς σε όλα τα επίπεδα κινδύνου (Sawaya et al., 1996).

Σε τέσσερις μελέτες χορηγήθηκε μία δόση προεγχειρητικά, σε τρεις μελέτες χορηγήθηκαν περισσότερες δόσεις π.χ. κάθε 8 ώρες μετεγχειρητικά ενώ σε πέντε μελέτες, η αντιμικροβιακή αγωγή συνεχίστηκε για 4-14 ημέρες. Δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες διαφορές στην αποτελεσματικότητα της προφύλαξης σε όλες τις μελέτες.

Μία δόση προεγχειρητικά Μετρονιδαζόλης (1gr per os ή από το ορθό) πριν τη διακοπή της κύησης παρέχει αποτελεσματική προφύλαξη έναντι των SSI με αναερόβιους μικροοργανισμούς που συσχετίζονται με τη βακτηριακή κοιλίτιδα.

Εξαιτίας της ανιούσης μετάδοσης της χλαμυδιακής λοίμωξης που αποτελεί σημαντικό κίνδυνο μετά τη διακοπή, το Royal College of Obstetricians and Gynaecologists επιπρόσθετα προτείνει ένα πλήρες σχήμα προληπτικής θεραπείας με Δοξυκυκλίνη 100mg 2 φορές ημερησίως για 7 ημέρες μετεγχειρητικά, αν δεν έχει πραγματοποιηθεί screening έλεγχος ώστε να αποκλεισθεί χλαμυδιακή λοίμωξη του γεννητικού σωλήνα (Templeton, 1996).

Σε 11 από 15 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, υποστηρίζεται η χρήση αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης τη στιγμή της αναρρόφησης κατά την τεχνητή διακοπή. Σε μία μετα-ανάλυση, 11 placebo ελεγχόμενων τυφλών κλινικών δοκιμών, ο επιπλέον συνολικός σχετικός κίνδυνος (RR) ανάπτυξης μετεκρωτικής λοίμωξης από το ανώτερο γεννητικό σύστημα των γυναικών, υπολογίστηκε σε γυναίκες που έλαβαν αντιμικροβιακή αγωγή σε σχέση με άλλες που έλαβαν placebo σε 0,58 (95% Confidence interval [CI], 0,47-0,71) [70]. Από τις ασθενείς υψηλού κινδύνου, εκείνες με ιστορικό PID είχαν σχετικό κίνδυνο RR: 0,56 [CI: 0,37-0,84], ενώ ασθενείς με θετική καλλιέργεια για χλαμύδια στην απόξεση είχαν RR: 0,38 [CI: 0,15-0,92]. Από τις ασθενείς χαμηλού κινδύνου, εκείνες που δεν ανέφεραν ιστορικό PID είχαν σχετικό κίνδυνο RR: 0,65 [CI: 0,47-0,90], ενώ στις ασθενείς με αρνητική καλλιέργεια για χλαμύδια, το RR ήταν 0,63 [CI: 0,42-0,97]. Στο 42% των ασθενών μειώθηκε ο κίνδυνος λοίμωξης δίδοντας αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη

κατά την έκτρωση, πράγμα που επιβεβαίωσε ότι η αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη είναι αποτελεσματική συνεκτιμωμένου και του κινδύνου.

Το ιδανικό αντιβιοτικό και οι δόσεις των σχημάτων παραμένουν αβέβαιες. Οι τετρακυκλίνες και τα νιτρο-ιμιδαζόλια εξασφαλίζουν σημαντική και συγκρίσιμη πρόληψη έναντι της μετεκρωτικής PID. Ένα από τα πιο αποτελεσματικά και μη δαπανηρά σχήματα που αναφέρεται σε μια μετα-ανάλυση είναι η doxycycline, 100 mg per os 1 ώρα πριν την τεχνητή διακοπή ακολουθούμενη από 200 mg μετά την επέμβαση. Υπολογίζεται ότι το κόστος θεραπείας ενός μόνο περιστατικού με μετεκρωτική PID ως εξωτερική ασθενής υπερβαίνει κατά πολύ το κόστος της προφύλαξης με doxycycline (Sawaya et al., 1996). Σε μία προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη, η αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη δεν έδειξε όφελος πριν τη θεραπεία της ατελούς αποβολής (Prieto et al., 1995).

Προεγχειρητική προετοιμασία εντέρου

Κατά διαστήματα η γυναικολογική χειρουργική διατρέχει τον κίνδυνο κακώσεων του λεπτού και παχέος εντέρου εξαιτίας της παρουσίας πυελικών συμφύσεων που προκύπτουν από προηγούμενη χειρουργική επέμβαση ή μιας φλεγμονώδους διεργασίας όπως η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου (PID) ή η ενδομητρίωση. Σε αυτές της περιπτώσεις είναι λογικό να λαμβάνεται υπόψη η προετοιμασία του εντέρου για το χειρουργείο με τη μηχανική προετοιμασία του και χρησιμοποιώντας ένα αντιβιοτικό σχήμα το οποίο να είναι αποτελεσματικό στην πρόληψη λοιμώξεων. Η προσθήκη αντιβιοτικών από το στόμα για την προετοιμασία του εντέρου συνδυάζεται με αυξημένο κίνδυνο ναυτίας, εμέτου και κοιλιακού άλγους, ενώ δεν έδειξε όφελος στην πρόληψη των μετεγχειρητικών λοιμώξεων (Espin-Basany et al., 2005). 8 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης όταν χορηγείται προεγχειρητικά με ή χωρίς προηγούμενη per os αντιμικροβιακή προετοιμασία του εντέρου μειώνοντας έτσι τη συχνότητα μετεγχειρητικής λοίμωξης, όπως τις ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και τις λοιμώξεις εγχειρητικού πεδίου. Δεν είναι ξεκάθαρο, πότε ένα σχήμα πλεονεκτεί, άλλα οι ευρέος-φάσματος Κεφαλοσπορίνες όπως η Κεφοτετάνη ή η Κεφοξιτίνη, χρησιμοποιούνται πιο συχνά.

Προφύλαξη ενδοκαρδίτιδας

Περισσότεροι από 75% των ασθενών που αναπτύσ-

σουν ενδοκαρδίτιδα μετά από χειρουργικές επεμβάσεις έχουν προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες. Ως σήμερα, οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες δεν έχουν ξεκαθαρίσει οριστικά την αποτελεσματικότητα της προφύλαξης στην ενδοκαρδίτιδα, αλλά οι περισσότερες αυθεντίες συμφωνούν ότι η προφύλαξη προσφέρει στις ευπαθείς ασθενείς. Οι ασθενείς με υψηλού και μετρίου κινδύνου καρδιακές ανωμαλίες ωφελούνται από την αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη (πίνακας 4). Τα προτεινόμενα σχήματα καταγράφονται στον πίνακα 5.

Σε απουσία εμφανούς λοίμωξης, η βακτηριαμία είναι ασυνήθης μετά από βιοψία τραχήλου ή τοποθέτηση IUD ή αφαίρεσής του, και η προφύλαξη δεν ενδείκνυται. Επί λοίμωξης, η αφαίρεση ενός IUD, ή άλλες πράξεις του ουροποιογεννητικού απαιτούν προφύλαξη για την ενδοκαρδίτιδα. Η χορήγηση αντιβιοτικών για την πρόληψη της λοίμωξης εγχειρητικού πεδίου δεν είναι επαρκής για την προφύλαξη της ενδοκαρδίτιδας. Εντούτοις, οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν ότι οι προφυλακτικοί παράγοντες για την ενδοκαρδίτιδα εξασφαλίζουν επαρκή κάλυψη έναντι της SSI. Για τις ασθενείς με σοβαρές καρδιακές παθήσεις, είναι χρήσιμο να συμβουλευόμαστε τον ειδικό για πρόσθετη πληροφόρηση και θεραπεία αν είναι αναγκαίο.

Ουροδυναμικές μελέτες ή καθετηριασμός της ουροδόχου κύστεως

Διάφορες μελέτες προτείνουν ότι η αντιμικροβιακή προφύλαξη δεν είναι αποτελεσματική στην πρόληψη των ουρολοιμώξεων που προκύπτουν μετά από ουροδυναμικό έλεγχο. Μία μελέτη διαπίστωσε ότι 2 από 45 ασθενείς (4%) όπου δεν χορηγήθηκε αντιβίωση κατά τον ουροδυναμικό έλεγχο, οι καλλιέργειες ούρων μετά τους χειρισμούς ήταν θετικές, συγκρινόμενες με 0 σε 51 ασθενείς που έλαβαν Macrodantin 50mg 3 φορές ημερησίως για 3 ημέρες μετά τον έλεγχο (Bergman and McCarthy, 1983). Μία δεύτερη μελέτη διαπίστωσε ότι 10 σε 49 γυναίκες (18,9%) που δεν έλαβαν αντιβίωση μετά από ουροδυναμικό έλεγχο είχαν θετικές καλλιέργειες ούρων, σε σχέση με 4 από 49 γυναίκες (8,9%) που ενώ έλαβαν αντιβίωση είχαν θετικές καλλιέργειες ούρων (Baker et al., 1991). Οι διαφορές στις δύο μελέτες δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Καμία μελέτη δεν αναφέρθηκε στη συμπτωματική λοίμωξη ούτε στη μικροβιολογία της βακτηριουρίας μετά τους χειρισμούς, το πεδίο θα μπορούσε να επιμολυνθεί από ένα μηουροπαθογόνο. Διαπιστώνουμε ότι η συχνότητα της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας στις γυναίκες είναι περίπου 8% των γυ-

ναικών που έχουν μη υποπτευόμενη βακτηριουρία τη στιγμή του ουροδυναμικού ελέγχου. Η βακτηριουρία και η λοίμωξη του ουροποιητικού μπορεί να είναι το αίτιο αστάθειας του εξωστήρα μυ, οπότε ο screening έλεγχος με καλλιέργεια ούρων ή ανάλυση των ούρων, ή και τα δύο, προτείνονται.

Η λοίμωξη του ουροποιητικού μετά την πρώτη προσπάθεια καθετηριασμού έχει υπολογισθεί περίπου στο 2% (Walter and Vejlsgaard, 1978). Μη τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν συγκρίνει την αντιμικροβιακή προφύλαξη με placebo

θεραπεία στην προσπάθεια περαιτέρω μείωσης της συχνότητας των ουρολοιμώξεων. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τους ενήλικες, αλλά μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη έδειξε ότι η αντιμικροβιακή προφύλαξη δεν είναι ασφαλής σε παιδιά που υποβάλλονται σε επαναλαμβανόμενους καθετηριασμούς (Clarke et al., 2005). Η αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη δεν ενδείκνυται για αυτό το χειρισμό, σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου.

*** Ποια αντιβιοτικά πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με αλλεργία στην Πενικιλίνη;**

Οι αλλεργικές αντιδράσεις συμβαίνουν στο 0,7-4% στη διάρκεια της θεραπείας με Πενικιλίνη (Parker, 1975). 4 τύποι ανοσοπαθολογικών αντιδράσεων έχουν περιγραφεί και όλες έχουν διαπιστωθεί με τα β-λακταμικά αντιβιοτικά: 1) αντιδράσεις άμεσης υπερευαισθητοποίησης, 2) κυτταροτοξικά αντισώματα, 3) ανοσοσυμπλέγματα, και 4) υπερευαισθησία από μεσολαβητικά κύτταρα (Coombs and Gell, 1975). Περίπου 5-20% των ασθενών αναφέρουν ιστορικό αντιδράσεων στα β-λακταμικά αντιβιοτικά. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών από τις Κεφαλοσπορίνες ποικίλλει από 1% σε 10%, ενώ η αναφυλαξία είναι (< 0,02%). Στις ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας στην Πενικιλίνη η συχνότητα αντιδράσεων των Κεφαλοσπορινών είναι ελάχιστα αυξημένη. Από στατιστική ανάλυση μελετών με 2ης και 3ης γενεάς Κεφαλοσπορίνες δεν διαπιστώθηκε αύξηση των αλλεργικών αντιδράσεων στις Κεφαλοσπορίνες σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας στην Πενικιλίνη. Μία αντίδραση συνέβη σε 98 ασθενείς (1%) με θετικά δερματικά αποτελέσματα στην Πενικιλίνη, και 6 αντιδράσεις συνέβησαν σε 310 ασθενείς (2%) με αρνητικά δερματικά αποτελέσματα (Anne and Reisman, 1995). Η συχνότητα σχετικά διασταυρούμενης αντιδραστικότητας μεταξύ των Πενικιλινών και των Κεφαλοσπορινών είναι μικρή, ενώ σπάνια έχουν συμβεί αναφυλακτικές αντιδράσεις (Weiss and Adkinson, 2005). Ως εναλλακτικοί παράγοντες

χρησιμοποιούνται η Μετρονιδαζόλη, η Δοξυκυκλίνη, η Κλινδαμυκίνη και οι Κινολόνες (Mittendorf et al., 1995). Η προφύλαξη με Κεφαλοσπορίνες είναι επιτρεπτή στις ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας στην Πενικιλίνη με εξαίρεση την IgE μεσολαβούμενη άμεσου τύπου υπερευαισθησία.

Antimicrobial prophylaxis in gynaecological surgeries

E. Ziogos¹, O. Koukoura¹, Y. Fragouli², J. Matalliotakis¹

¹Dept. of Ob/Gyn Clinic, Herakleion, University of Crete

²Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Πανεπιστημίου Αθηνών

Correspondence: E. Ziogos,
30 Madinias, Peristeri 12136
Τηλ/Fax: 2105781995/6977272675
E-mail: matac@med.uoc.gr

Summary

The aim of antibiotic prophylaxis during gynecological surgery is to prevent postoperative infection of the surgical site and reduce postoperative infections, morbidity and mortality and thereby reduce the duration and the cost of postoperative health-care. The wide spread use of antibiotic prophylaxis has reduced but not eliminated serious postoperative infections. For most operations a single dose of a limited - spectrum drug has been as effective as a multidose regimen. The surgical procedures at most risks of postoperative infections are vaginal, abdominal and radical hysterectomy. Both the American College of Obstetricians and Gynecologists and the American Society of Health System Pharmacists have recommended single dose prophylactic protocols using a variety of agents (penicillins, cephalosporins, and clindamycin). However it remains doubtful whether prophylaxis is used widely.

Key words: antimicrobial prophylaxis, gynaecological surgery

Βιβλιογραφία

American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in

- surgery. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56:1839-88.
- Anne S, Reisman RE. Risk of administering cephalosporin antibiotics to patients with histories of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74:167-70.
- Archer GL, Armstrong BC. Alteration of staphylococcal flora in cardiac patients receiving antibiotic prophylaxis. *J Infect Dis* 1983; 147:642-9.
- Auerbach, A.D. (2003) Prevention of surgical site infections. In: Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, et al., eds. Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. Evidence report/technology assessment no. 43. AHRQ publication no. 01-E058. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 20 July 2001:221-44. Available at: <http://www.ahrq.gov/clinic/ptsafety/pdf/ptsafety.pdf>. Accessed 8 December 2003.
- Baggish MS, Sze EH. Endometrial ablation: a series of 568 patients treated over a 11- year period. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:908-13.
- Baggish MS. Complications of hysteroscopic surgery. In: Baggish MS, Barbot J, Valle RF, editors. Diagnostic and operative hysteroscopy: a text and atlas. 2nd ed. St. Louis (MO):Mosby; 1999. p. 367-79.
- Baker KR, Drutz HP, Barnes MD. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in preventing bacteriuria after multi-channel urodynamic investigation: a blind, randomized study in 124 female patients. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:679-81.
- Barlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1992; 15:573-81.
- Bergman A, McCarthy TA. Antibiotic prophylaxis after instrumentation for urodynamic testing. *Br J Urol* 1983; 55:568-9.
- Bhattacharya S, Parkin DE, Reid TM, Abramovich DR, Mollison J, Kitchener HC. A prospective randomized study of the effects of prophylactic antibiotics on the incidence of bacteraemia following hysteroscopic surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 63:37-40.
- Black BS, Mercer J, Ismail MA, et al. Clostridium difficile - associated diarrhea follows perioperative prophylaxis with Cefotaxim. *Am J Obstet Gynecol*. 1986; 153:835-8.
- Burke, J.P. (2003) Infection control a problem for patient safety. *N. Engl. J. Med.* 348, 651-656.
- Centers for Medicare & Medicaid Services. Surgical Infection Prevention Project description. Available at: <http://www.medqic.org/sip>. Accessed 21 January 2004.
- Clarke SA, Samuel M, Boddy SA. Are prophylactic antibiotics necessary with clean intermittent catheterization? A randomized control trial. *J Pediatr Surg* 2005; 40:568-71.
- Connio G. et al. Ultra short-term antimicrobial prophylaxis in patients undergoing surgery for gynecological cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 2003; 24:63-6.
- Coombs RR, Gell PG. Classification of allergic reactions for clinical hypersensitivity and disease. In : Gell PG, Coombs RR, Lachmann PJ, editors. Clinical aspects of immunology. 3rd ed Oxford (UK): Blackwell Scientific Publications; 1975. p. 761-81.
- Cuaschino S. et al. New perspectives in antibiotic prophylaxis for obstetric and gynecological surgery. *J Hosp In-*

- fect 2002; 50(suppl A):S13-6.
- Dale, W., Bratzler, P., Houck M. Antimicrobial Prophylaxis for surgery . An advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *CID* 2004; 38:1706-15.
- Dellinger, E.P., Gross, P.A., Barrett, T.L., et al. (Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1994; 18:422 7.
- Duff P, Park RC. Antibiotic prophylaxis in vaginal hysterectomy: a review. *Obstet Gynecol* 1980; 55(5 suppl): 193S-202S. (Meta-analysis)
- Espin – Basany E, Sanchez –Garcia JL, Lopez –Cano M, Lozoya- Trujillo R, Medarde – Ferrei M, Armadanas – Gil L, et al. Prospective, randomized study on antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. is it really necessary to use oral antibiotics? *Int J Colorectal Dis* 2005; 20:542-6.
- Garry R, Shelley- Jones D, Mooney P, Phillips G. Six hundred endometrial laser ablations. *Obstet Gynecol* 1995; 85:24-9.
- Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 33rd ed. Hyde Park, VT: Antimicrobial Therapy, 2003:123 4.
- Goldstein SR. Sonohysterography. In: Goldstein SR, Timor- Tritch IE. *Ultrasound in gynecology*. New York (NY):Churchill Livingstone; 1995. p. 203-21.
- Grimes DA, Schultz KF. Antibiotic prophylaxis for intrauterine contraceptive device insertion. *The Cochrane Database of Systematis Reviews* 1999, Issue 3.
- Hemsell DL. Prophylactic antibiotics in gynecologic and obstetric surgery. *Rev Infect Dis* 1991; 13 suppl 10:S821-41.
- Hollenbeak, C.S., Murphy, D., Dunagan, W.C., et al. (2002) Nonrandom selection and the attributable cost of surgical-site infections. *Infect. Control Hosp. Epidemiol* 23, 174 176.
- Hopkins I, Smaill F. Antibiotic prophylaxis regimens and drugs for cesarean section (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003.
- Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16:105-13.
- Kernodle DS, Kaiser AB. Postoperative infections and antimicrobial prophylaxis. In Mandell GL, Benett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Benett principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia (PA): Churchill Livingstone, 2000.
- Kirkland, K.B., Briggs, J.P, Trivette SL et al. (1999) The impact of surgical site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect. Control Hosp. Epidemiol*. 20, 725 730.
- Kocak I, Ustun C, Emre B, Uzel A. antibiotics prophylaxis in laparoscopy. *Ceska Gynecol* 2005. 70:269-72.
- Kucers A. Cephalosporins and related drugs. In: Kucers A, Crowe SM, Grayson ML, editors, et al. *The use of antibiotics*. 5th ed Oxford. Butterworth- Heinmann, 1997: 251-427.
- Ladipo OA, Farr G, Otolorin E, Konje JC Sturgen K, Cox P, et al. Prevention of IUD – related pelvic infection: the efficacy of prophylactic doxycycline at IUD insertion. *Adv Contracept* 1991; 7:43-54.
- Larsson PG, Carlsson B. Does pre- and postoperative metronidazole treatment lower vaginal cuff infection rate after abdominal hysterectomy among women with bacterial vaginosis? *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002; 10:133-40.
- Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:250 78.
- Martone, W.J., Jarvi, s W.R., Culve, r D.H. et al. (1992) Incidence and nature of endemic and epidemic nosocomial infections. In: Bennett JV, Brachman PS, eds. *Hospital infections*. 3rd ed. New York: Little, Brown Medical Division, :577 596.
- McCausland VM, Fields GA, McCausland AM, Townsed DE. Tubovarian abscesses after operative hysteroscopy. *J Reprod Med* 1993; 38:198-200.
- McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Mayer KA, Melcher SA, et al. Prevention of beta- lactam – associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenteral* 1995; 90:439-48.
- McFarland LY. Diarrhea acquired in the hospital. *Gastroenteral Clin North Am* 1993; 22:563-77.
- Mittendorf R, Aronson MP, Berry RE, Williams MA, Kulpnick B, Klickenstein A, et al. Avoiding serious infections associated with abdominal hysterectomy: a meta-analysis of antibiotic prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1119-24 (meta –analysis).
- Mittendorf R, Williams MA, Aronson MP, Berry RE, Kulpnick B, Chalmers TC. Use of prophylactic tinidazole to avoid the serious infection associated with total abdominal hysterectomy. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1995; 35:314-5.
- Moller BR, Allen J, Toft B, Hansen KB, Taylor- Robinson D. Pelvic inflammatory disease after hysterosalpigography associated with *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma hominis*. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 91:1181-7.
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986 April 1996, issued May 1996: a report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am. J. Infect. Control*. 1996; 24, 380 388
- Nosocomial Infection National Surveillance Service. Surveillance of surgical site Infection in English Hospitals 1997-2001. London: Public: Health Laboratory Service.
- Parker CW. Drug allergy (first of three parts). *N Engl J Med* 1975; 292:511-14.
- Perencevich, E.N., Sands, K.E., Cosgrove, S.E. et al. (2003) Health and economic impact of surgical site infections diagnosed after hospital discharge. *Emerg. Infect. Dis*. 9, 196 203.
- Pittaway DE, Winfeld AC, Maxson W, Danill J, Herbert C, Wentz AC. Prevention of acute pelvic inflammatory disease after hysterosalpigography: efficacy of doxycycline prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147:623-6.
- Prieto JA, Eriksen NL, Blanco JD. A randomized trial of prophylactic doxycycline for curettage in incomplete abortion. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 692-6.

- Roberts NJ Jr, Douglas RG Jr. Gentamicin use and *Pseudomonas* and *Serratia* resistance: Effect of a surgical prophylaxis regimen. *Antimicrob Agents Chemoter* 1978; 13:214-20.
- Sawaya Gf, Grady D, Kerlikowske K, Grimes DA. Antibiotics at the time of induced abortion: the case for universal prophylaxis based on a meta- analysis. *Obstet Gynecol* 1996; 87:884-90.
- Schaberg DR, Clewell DB, Glatzer L. Conjugative transfer from *Streptococcus faecalis* to *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemoter*. 1982; 22:204-7.
- Sinei SK, Schultz KF, Lamptey PR, Grimes DA, Mati JK, Rosenthal SM, et al. Preventing IUCD- related pelvic infection: the efficacy of prophylactic doxycycline at insertion. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97:412-9.
- Smaill F, Hofmeyr GJ. Antibiotic prophylaxis for cesarean section (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2005.
- Speroff L, Fritz MA. Female infertility. In: *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7th ed. Philadelphia (PA): Lippincott W&Wilkins; 2005. p.1013-67.
- Tanos V, Rojansky N. Prophylactic antibiotics in abdominal hysterectomy. *J Am Coll Surg* 1994; 179:593-600. (meta – analysis).
- Templeton A. Recommendations arising from the 3rd RCOG Study Group. The prevention of pelvic infection. London: RCOG Press, 1996. Σύγχρονη Χειρουργική, Αλκιβιάδης Κωστάκης, Εκδόσεις Πασχαλίδη, 2005.
- Tenauer FC. Novel and emerging mechanism of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens. *Am J Med* 1999; 91 (suppl3B): 765-81S.
- Thielman NM, Wilson KH. Antibiotic associated colitis. In: Mordell GL, Benett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Benett's principles and practice of infectious disease*. 6th ed. Philadelphia (PA): Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p 1249-63.
- Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, et al. Vancomycin – resistant enterococci. *Lancet*. 1988; 1:57-8.
- Walsh T, Grimes D, FreziersR, Nelson A, Bernstein L, Coulson A, et al. Randomised controlled trial of prophylactic antibiotics before insertion of intrauterine devices. IUD Study Group. *Lancet* 1998; 351:1005-8.
- Walsh TL, Bernstein GS, Grimes DA, Frezieres R, Bernstein L, Coulson AH. Effect of prophylactic antibiotics on morbidity associated with IUD insertion: results of a pilot randomized controlled trial. IUD Study Group. *Contraception* 1994; 50:319-27.
- Walter S, Vejlsgaard R. Diagnostic characterization and bacteriuria in women with urinary incontinence. *Br J Urol* 1978; 50:106-8.
- Weiss ME, Adkinson NF Jr. Beta- lactam allergy. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas. and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia (PA): Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 318-26.
- Wong, E.S. (1999) Surgical site infection. In: Mayhall DG, ed. *Hospital epidemiology and infection control*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 89-210

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 11/11/2008 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 4/12/2008